総説**REVIEW ARTICLE****低出力 Er:YAG レーザーの生物学的効果**

青木 章¹, Verica Aleksic², 岩崎 剣吾³, 渡辺 久¹, 安孫子 宜光⁴, 石川 烈⁵, 和泉 雄一^{1,6}

¹ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 生体硬組織再生学講座 歯周病学分野

² Bosnia and Herzegovina, Banja Luka University, Department of Periodontology and Oral Medicine

³ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 ナノメディスン (DNP) 講座

⁴ 日本大学松戸歯学部 生化学講座

⁵ 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所

⁶ 東京医科歯科大学グローバル COE プログラム 歯と骨の 分子疾患科学の国際教育拠点

(平成 22 年 12 月 17 日受理, 平成 23 年 1 月 19 日掲載決定)

Biologic Effects of the Low-level Er:YAG Laser

Akira Aoki¹, Verica Aleksic², Kengo Iwasaki³, Hisashi Watanabe¹, Yoshimitsu Abiko⁴, Yuichi Izumi¹

¹ Department of Periodontology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

² Department of Periodontology and Oral Medicine, Banja Luka University, Bosnia and Herzegovina

³ Department of Nanomedicine (DNP), Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University,

⁴ Department of Biochemistry, Nihon University School of Dentistry, Matsudo

⁵ Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science, Tokyo Women's Medical University

⁶ Global Center of Excellence (GCOE) Program, International Research Center for Molecular Science in Tooth and Bone Diseases, Tokyo Medical and Dental University

(Received December 17, 2010, Accepted January 19, 2011)

要旨

近年, 非常に小さい熱傷害で歯周軟組織および硬組織の両者を効果的に蒸散できる Er:YAG レーザーが非常に注目されている。歯周治療, インプラント治療において高出力 Er:YAG レーザーの臨床応用は増加し, その良好な臨床的効果が報告されている。最近の研究では, 低出力の Er:YAG レーザーは細胞増殖促進効果を有することが示されている。しかしながら, Er:YAG レーザー照射時の周囲組織に対する生物学的効果について, 詳細はまだ明らかにされていない。本総説では, 最近の基礎研究の結果に基づき, Er:YAG レーザーの臨床における生物学的な効果について検討し, 記述した。

キーワード: Er:YAG レーザー, 低出力レーザー照射, 歯肉線維芽細胞, 骨芽細胞, 細胞増殖

Abstract

Recently, the Er:YAG laser has received much attention since the laser is capable of effectively ablating both soft and hard periodontal tissues with minimal thermal side-effects. The high level Er:YAG laser has been increasingly used for periodontal therapy and implant/peri-implant therapy with successful clinical outcomes. Recent studies demonstrated that the low level Er:YAG laser promoted cell proliferation *in vitro*. However, the biologic effects of the Er:YAG laser on the surrounding tissues/cells have not been clarified in detail. In the present paper, the biologic effects of the low level Er:YAG laser in clinical application are discussed, based on scientific evidence from basic and *in vivo* studies.

Key word: Er:YAG laser, low-level laser irradiation, gingival fibroblast, osteoblast, cell proliferation

〒 113-8549 東京都文京区湯島 1-5-45 TEL: 03-5803-5488, FAX: 03-5803-0196

(1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-8549, Japan)

Corresponding author: aoperi@tmd.ac.jp (青木 章)

1. はじめに

近年、歯科領域では、水への高い吸収性を示す波長 $2.94\ \mu\text{m}$ の Er:YAG レーザーが、軟組織硬組織の両者を効果的に極めて少ない熱傷害で蒸散できる特性が注目され、齲蝕治療、歯周治療、インプラント治療においてその臨床応用が徐々に拡大しつつあり、様々な優れた臨床的効果が報告されている¹⁻⁴⁾。なかでも、歯周治療、インプラント治療への応用においては、経験的にその創傷治癒が良好であることが知られている。Er:YAG レーザーの場合には様々な有利な臨床効果が考えられるが、基本的にレーザーは機械的な手段と異なり付加的な生物学的効果を有しているため、Er:YAG レーザーの場合にも、その生体刺激効果がある程度寄与している可能性が考えられる⁵⁾。

2. レーザーによる生物学的効果

低出力レベルの光は、組織に可逆的な生体刺激効果 (biostimulation あるいは photobiomodulation: PBM) をもたらすことが知られている。Ohshiro と Calderhead⁶⁾ は、この組織細胞の活性効果に注目し、それを目的とした治療法を Low reactive-level laser therapy (LLLT) と命名した。LLLT は二種類に分類され、LLLT 効果のみを期待して低出力レーザー照射を行う場合の LLLT (pure LLLT) と高出力レーザー照射に付随して起こる LLLT (simultaneous LLLT) とがある⁶⁾。

これまでに低出力の半導体レーザーや Nd:YAG レーザーを用いて、多くの研究が行われており、細胞の増殖促進⁷⁾、骨石灰化の促進⁸⁾、炎症や疼痛緩和^{9,10)}、治癒促進¹¹⁾ など様々な効果が報告されている¹²⁾。

一方で、高出力レーザーの場合は、組織に照射されると、レーザー光は一般に吸収、反射、透過、散乱の4種類の変化を示す。標的組織に吸収されたレーザー光は熱エネルギーに変換され、組織の温度上昇を起こす。組織は温度上昇の程度によって、炭化 (carbonization)、蒸散 (vaporization)、凝固 (coagulation)、変性 (denaturation) を生じる。照射エネルギーは、照射部の深部や周囲組織に向かうにつれ減弱するため、照射部最外層には組織の不可逆変化を生じないレベルのエネルギーが浸透し、組織活性を引き起こす活性化層 (activation) が存在する⁶⁾。この活性化層は、さらに光熱作用による活性化層 (photothermal activation) とその外層の非光熱作用による活性化層 (non-photothermal activation) に分けられる。このようにして、高出力エネルギー照射の際の LLLT の効果がもたらされる。組織活性化層はどのような波長やエネルギーの照射でも常に照射部の最外側に存在すると推測されるが、表面吸収型の Er:YAG レーザーの場合、LLLT による生物学的効果がどの程度であり、どのような生体反応を生ずるのか、詳細は不明であった。

3. 高出力 Er:YAG レーザーでの臨床効果

高出力 Er:YAG レーザーを軟組織や骨組織の蒸散に用いた場合、多くの症例で臨床的に早期の良好な治癒が得られ、動物実験において Er:YAG レーザーによる骨の切削は、機械的な削除と比較して骨の治癒が促進されることが示されている^{13,14)}。また、Er:YAG レーザーを歯周

炎およびインプラント周囲炎の外科治療のデブリッドメントの手段に用いた動物実験においても、新生骨の形成の有意な促進やその良好な治癒が報告されており^{15,16)}、その理由としては次のような様々な効果が考えられる。

まず、病的組織の徹底搔爬¹⁵⁻¹⁷⁾、骨面からの出血の増加^{15,16)}、術野の滅菌効果^{18,19)} および無毒化²⁰⁾、照射根面や骨面の微細構造による血餅の保持 (フィブリンや赤血球の付着の向上)^{13,21)}、および照射根面への細胞付着の向上²²⁻²⁴⁾ などである。

さらに、上記に加えて、他の組織深達性の高いレーザーと比べてその作用は弱いと推測されるが、Er:YAG レーザーの場合にもある程度の LLLT 作用による Biostimulation (PBM) 効果があり、細胞増殖、消炎、軟組織・硬組織形成促進などに影響を与えていると推測される。ごく最近では Kesler ら²⁵⁾ により、動物実験において、Er:YAG レーザーによる骨切削においては、機械的切削より血小板由来増殖因子 (PDGF) の分泌が刺激されることが報告されている。これはレーザーによる骨切削後の治癒が促進されるメカニズムの一つと考えられる。また、横瀬ら²⁶⁾ により、同じ表面吸収型の炭酸ガスレーザーでも、骨形成の促進効果が多数報告されている。

4. 低出力 Er:YAG レーザーによる生物学的効果

現在のところ、Er:YAG レーザーの LLLT による効果としては、*in vitro* の研究において、ヒト歯肉線維芽細胞の増殖の促進が生じること²⁷⁾ (Fig.1,2)、マウス骨芽細胞様細胞 (MC3T3-E1 cells) の増殖の促進が MAPK/ERK 経路の活性化を介して生じること²⁸⁾ (Fig.3,4) などの報告に限られている。

4.1 歯肉線維芽細胞への効果

Pourzarandian ら²⁷⁾ は、ヒト歯肉線維芽細胞 (HGF) を培養し、照射 24 時間前から細胞を飢餓状態におき、低出力 Er:YAG レーザー (Delight™, HOYA Conbio, USA) を、20Hz にて、照射直前に培養液を除去した状態で総エネルギー密度 (フルエンス) $1.68 - 5.0\ \text{J}/\text{cm}^2$ の条件で 20 秒間照射した。照射後の光学顕微鏡観察では、3 日後において、未照射コントロールより、細胞数が増加し不規則な形態を呈していた (Fig.1 (a), (b))。また、透過電子顕微鏡観察により、細胞内小器官が発達し、代謝活性が高くなっているように観察された。細胞数の計測では、1 日後に比べ、3 日後においてフルエンス $1.68, 2.35$ および $3.37\ \text{J}/\text{cm}^2$ の照射群において統計学的に有意な細胞数の増加が認められた (Fig.1 (c))。細胞への傷害性を調べるための乳酸脱水素酵素 (LDH) の測定では、 $1.68-3.37\ \text{J}/\text{cm}^2$ では未照射のコントロールと有意な差はなく、 $5.0\ \text{J}/\text{cm}^2$ では LDH の有意な増加が認められ、細胞数は減少した。このことから、フルエンス $1.68-3.37\ \text{J}/\text{cm}^2$ での低出力 Er:YAG レーザー照射により、HGF を傷害することなくその増殖を促進したことが示唆された。

次に、Er:YAG レーザー照射によるプロスタグランジン E_2 (PGE_2) 産生への影響について検討した²⁹⁾。 PGE_2 は炎症性メディエーターとして広く知られているが、一方では、創傷治癒において重要な早期のメディエ

Fig.1 Light micrograph of cultured human gingival fibroblasts (HGF) 3 days after Er:YAG laser treatment with the fluence of 3.37 J/cm² (a) and cultured non-lased control HGFs 3 days after (b), and a graph showing the HGF cell numbers after laser treatment using various energy levels (c). In the HGFs treated by Er:YAG laser (a), the number of cells seems to have increased and the cells were surrounded by a network of collagen fiber (CF). In the control HGF (b), cells are elongated and parallel to each other, surrounded by collagen fibers (CF). N: nucleus (original magnification $\times 1,000$; bar = 10 μ m). In the graph (c), each bar represents the mean $\pm$ SD of cell numbers. Black column: average of cell numbers 24 hours after treatment. White column: average of cell numbers 3 days after treatment. *Significant difference ($P < 0.001$, Fisher's test) [Photographs and figure from Pourzarandian A et al. Effect of low-level Er:YAG laser irradiation on cultured human gingival fibroblasts. J Periodontol 76:187-193, 2005; Journal of Periodontology © copyright (2004) the American Academy of Periodontology].

ーターの一つであり、特異的なレセプターとの相互作用や、カルシウムや cAMP などのセカンドメッセンジャーのレベルに影響を与えることにより細胞増殖を制御している³⁰⁾。HGF においては、PGE₂ 産生は、炎症性刺激に反応し、誘導型 PG 産生酵素であるシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の新規合成により誘導されるので³¹⁾、レーザー照射後の PGE₂ 産生および COX-2 遺伝子発現の変化について検討を行った。

HGF を培養後、照射 24 時間前から細胞を飢餓状態におき、培養液を除去した状態で、1.68-3.37 J/cm² のフルーエンスで照射した。その結果、前述の実験と同様の方法において、レーザー照射が細胞増殖を促進することが確認された。また照射 24 時間後に、PGE₂ 産生のレベルを ELISA 法にて測定し、全 RNA を抽出し、COX-2 mRNA 発現を reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) により分析した。

その結果、Er:YAG レーザーはフルーエンス依存的に有意に PGE₂ 産生を増加した (Fig.2 (a))。COX-2 mRNA 発現

Fig.2 Prostaglandin E₂ (PGE₂) release from HGFs irradiated with low-level Er:YAG laser (a) and cyclooxygenase-2 (COX-2) mRNA expression in HGFs (b). In graph (a), each bar represents the mean PGE₂ $\pm$ SD. Laser irradiation stimulated PGE₂ production in a laser-energy dependent manner. *:Significant difference ($P < 0.05$) (Fisher's test). In graph (b), total RNA was extracted and COX-2 mRNA expression was analyzed by RT-PCR. The COX-2 mRNA was highly induced in HGF cells irradiated by Er:YAG laser in a laser-energy dependent manner [Photograph and figures from Pourzarandian A et al. Effect of low-level Er:YAG laser irradiation on cultured human gingival fibroblasts. J Periodontol 76:187-193, 2005; Journal of Periodontology © copyright (2004) the American Academy of Periodontology].

もフルーエンスの増加とともに上昇した (Fig.2. (b))。また、非特異的な COX-1/COX-2 阻害剤であるインドメタシンおよび特異的な COX-2 阻害剤である NS398 は Er:YAG レーザー照射によって誘導される PGE₂ 産生を完全に阻害した。これらの結果により、Er:YAG レーザー照射による HGF の増殖促進作用に、COX-2 を介した PGE₂ 産生が関与している可能性が示唆された。今後、Er:YAG レーザー照射後の培養上清を採取しそれを未照射の細胞に添加した場合や、レーザー照射により産生されたものと同濃度の PGE₂ を添加した場合の増殖の促進効果、PGE₂ 以外の因子の関与について検討する必要がある。

4.2 骨芽細胞への効果

Aleksic ら²⁸⁾ は、マウス由来骨芽細胞株 MC3T3-E1 を培養し、照射 24 時間前から細胞を飢餓状態におき、低

Fig.3 The effect of low-level Er:YAG laser irradiation on proliferation of osteoblasts: Time-dependence effect. With constant parameters of 30 Hz and 23 mJ/pulse (energy density 2.4 mJ/cm²/pulse), the time durations of 30 and/or 60 sec (fluence 2.1 and 4.3 J/cm²) significantly enhanced cell proliferation at day 1 (a) and day 3 (b) following Er:YAG laser irradiation, and 90 and/or 120 sec (fluence 6.7 and 8.6 J/cm²) showed significantly lower rates. LDH activity significantly increased at 90 and 120 sec (c). Proliferation rate and LDH activity are expressed by optical absorbance at 450 nm and 490 nm, respectively. Data are presented as mean $\pm$ SD (n=3). * $p < 0.05$ compared to the non-irradiated control, T: irradiation time, F: fluence [figures from Aleksic V et al. Low-level Er:YAG laser irradiation enhances osteoblast proliferation through activation of MAPK/ERK. *Lasers Med Sci* 25(4): 559-69, 2010; *Lasers in Medical Science* © copyright (2010) Springer-Verlag London Limited].

出力 Er:YAG レーザーを、培養液を除去した状態でフルエンス 0.7 - 17.2 J/cm² で照射した。コントロールもレーザー照射を行わないこと以外は同様な条件に設定した。レーザー照射条件については、出力、照射時間、繰り返しパルス数、培養液の有無の 4 種類のパラメーターをそれぞれ変えた条件で詳細に検索した。その際、出力はパネル設定値で最小の 30 mJ/pulse (実際の 35 mm 培養皿の受ける出力は 23 mJ/pulse, 2.4 mJ/cm² per pulse.), パルス数は 30Hz (臨床的に安全で効率の良いレベル), 照射時間は 30 秒 (臨床応用を想定した比較的短い時間) を変数の基準とした。レーザー照射後 1, 3 日に WST-8 (cell counting kit 8, Dojindo) を用いて細胞増殖を調べ、乳酸脱水素酵素

(LDH) の測定により細胞への傷害性を調べた。結果として、非照射群と比較して、レーザー照射群では、照射出力、照射時間、パルス数依存的に骨芽細胞の増殖が上昇した。フルエンス 1.0-15.1 J/cm² の様々な条件下において統計学的に有意な細胞増殖の促進が見られ、この際に 1 日後の LDH の増加は認められなかった。Fig.3 は、照射時間を変化させた場合の結果である。この条件下では、1 日後に 30 秒照射 (Fig.3 (a)), 3 日後には 30 秒および 60 秒照射 (フルエンス 2.1 および 4.3 J/cm²) において (Fig.3 (b)), 有意な細胞増殖が認められ、また LDH については 60 秒照射までは増加は認められなかった (Fig.3 (c))。

さらに、レーザーにより増強される細胞増殖における MAPK シグナル伝達経路の関与を検索するため、まず、MAPK 阻害剤の効果について検索した。同様の細胞培養を行った後、レーザー照射 30 分前に MAPK/ERK, SAPK/JNK, p 38 MAPK のいずれかの阻害剤を添加した後に、フルエンス 4.3 J/cm² の条件でレーザー照射を行い、1 日後にそれぞれの細胞増殖を調べたところ、MAPK/ERK 阻害剤の存在下でその細胞増殖の増強は有意に抑制されることが判明した (Fig.4 (a))。さらに、Western blotting を用いて、MAPK/ERK, SAPK/JNK, P38 MAPK のそれぞれのリン酸化について検索した。結果として、Er:YAG レーザー照射後 5 分において MAPK/ERK のリン酸化が誘導され、その後徐々に時間依存的に減弱し、60 分後では認められなかった (Fig.4 (b))。

以上の結果により、低出力 Er:YAG レーザーが主に MAPK/ERK 経路の活性化を通して骨芽細胞の増殖を促進することが示唆された。

5. 臨床における Er:YAG レーザーの生物学的効果

レーザー治療において、組織の治癒の促進は、レーザー照射面の熱傷害の程度とそのレーザーによる組織の活性化の程度のバランスに影響を受けると考えられる。従来の Nd:YAG レーザーや半導体レーザーなどの高出力レーザーでは、組織への到達性が非常に強く、組織の活性化効果も高いと推測されるが、照射面の熱傷害が強いため、外科治療後の明らかな創傷治癒促進効果は報告されていない。これに対し、Er:YAG レーザーでは、従来の高出力レーザーより照射面の熱損傷は極めて小さいので [1], レーザーによる生体刺激作用が十分に発揮されやすいと考えられるが、逆に周囲組織への深達性が小さいため、生物学的効果による周囲組織の活性化はそれほど高くはないと考えられる。Er:YAG レーザーの場合には、さらに生物学的効果を補完増強するために他の波長の低出力レーザー照射の併用も効果的かもしれない。

しかしながら、Er:YAG レーザーは臨床上の安全性が高く、歯科臨床に適した非常に精緻な治療が可能であることから、その臨床応用は徐々に増加し、重要度は高まりつつある。従って、今後の臨床応用の進展を考えると Er:YAG レーザーの生物学的効果はより正確に明らかにされる必要がある。

Er:YAG レーザーは、その波長 (2.94 μ m) が水に非常に吸収されやすいため、理論的には、生体においてレーザー光自体の浸透拡散は非常に少ないと考えられるが、in

Fig.4 The effects of low-level Er:YAG laser on mitogen activated protein kinase (MAPK) pathways. Change of the low-level Er:YAG laser-mediated osteoblasts proliferation following inhibition of MAPK pathways using specific inhibitors prior to irradiation (a). With irradiation parameters of 30 Hz, 23 mJ/pulse (energy density 2.4 mJ/cm²/pulse) and 60 sec (fluence 4.3 J/cm²) of irradiation without medium, laser-enhanced cell proliferation was inhibited after being treated by MAPK/ERK 1/2 inhibitor U0126 in advance, while SAPK/JNK inhibitor SP600125 and p38 MAPK inhibitor SB203580 did not affect laser-enhanced proliferation. Data are presented as mean $\pm$ SD (n=3). *: p<0.05 compared to the non-irradiated control, U0: U0126-ERK 1/2 specific inhibitor; SB: SB203580- p38 MAPK specific inhibitor; SP: SP600125- SAPK/JNK specific inhibitor.

Analysis of phosphorylation of MAPK pathways by Western blotting following low-level Er:YAG laser irradiation on osteoblasts (b). With irradiation parameters of 30 Hz, 23 mJ/pulse (energy density 2.4 mJ/cm²/pulse) and 60 sec of irradiation (fluence 4.3 J/cm²), Western blotting analysis showed that phosphorylation of MAPK/ERK was induced at 5 minutes following Er:YAG laser irradiation, compared to the control. Thereafter, these levels gradually decreased in time-dependent manner. The SAPK/JNK and p38 MAPK did not get phosphorylated at any time points investigated. C0: control, L5: laser 5 min, L15: laser 15 min, L30: laser 30 min, L60: laser 60 min, C5: control 5min, C15: control 15 min, C30: control 30 min, C60: control 60 min [figure and Photograph from Aleksic V et al. Low-level Er:YAG laser irradiation enhances osteoblast proliferation through activation of MAPK/ERK. *Lasers Med Sci* 25(4): 559-69, 2010; *Lasers in Medical Science* © copyright (2010) Springer-Verlag London Limited].

*vitro*での実験手技やその条件の確立が難しいこともあり、詳細なメカニズムはまだ不明である。また、分子レベルでは、多種類の官能基に吸収される他の波長とは異なり、Er:YAG レーザーの波長では、OH などの限られた化学結合にしか吸収されない面もあるので、分子レベルでの組織の活性化は限定的かもしれない。従って、その生物学的効果は主に熱作用による影響の可能性が高いと推測されるが、光熱的作用および非光熱的作用が、どのようなバランスでどの程度組織細胞の活性化に寄与しているのか、今後の研究の進展が待たれるところである。とくに、一般にレーザーの様々な臨床的効果は、単に波長特性からのみで単純に解釈できない場合も多いからである。

近年、様々な種類のレーザーの LLLT による生物学的効果が報告されてきているが³²、Er:YAG レーザーは他のレーザーと異なり、高出力で、軟組織だけではなく骨にも直接照射が可能なレーザーである。Er:YAG レーザー治療では治癒が良いことが経験的に知られているが、低出力による歯肉線維芽細胞や骨芽細胞の増殖促進効果はそれを示唆する間接的なエビデンスである。今後、さらに消炎作用、創傷治癒促進作用、硬組織形成促進作用などの各種の効果が立証され、その基礎的なメカニズムが明らかにされれば、Er:YAG レーザーは、歯周治療やインプラント治療において単なる機械的治療の代用ではなく、感染性で組織破壊性の疾患の治療において、組織の炎症を早期に軽減し、治癒および再生の促進に有利な治療手段としてより効果的なツールと認識されるようになると思われる。さらに、細胞の活性化を直接の目的とする応用も増加すると思われる。今後、新しい臨床応用法の開発および臨床応用時の様々な効果の解明に向け、Er:YAG レーザーの生物学的効果について、*in vitro*、*in vivo*でのさらに詳細な基礎的研究が必要である。

参考文献

- 1) A. Aoki, K. Sasaki, H. Watanabe, I. Ishikawa: Lasers in non-surgical periodontal therapy. *Periodontology* 2000, 36: 59-97, 2004.
- 2) I. Ishikawa, A. Aoki, A. Takasaki: Potential applications of erbium:YAG laser in periodontics. *J Periodont Res*, 39: 275-285, 2004.
- 3) I. Ishikawa, A. Aoki, A.A. Takasaki, K. Mizutani, K.M. Sasaki, Y. Izumi: Application of lasers in periodontics: true innovation or myth? *Periodontol* 2000, 50: 90-126, 2009.
- 4) A. Aoki, K. Mizutani, A.A. Takasaki, K.M. Sasaki, S. Nagai, F. Schwarz, I. Yoshida, T. Eguro, J.L. Zeredo, Y. Izumi: Current status of clinical laser applications in periodontal therapy. *Gen Dent* 56(7): 674-687. Erratum in: *Gen Dent* 2009, 57(1):94., 2008.
- 5) A. Aoki, A. Takasaki, A. Pourzarandian, K. Mizutani, S. Ruwanpura, K. Iwasaki, K. Noguchi, S.Oda, H. Watanabe, I. Ishikawa: Photo-bio-modulation Laser Strategies in Periodontal Therapy. *Proceedings of Light-Activated Tissue Regeneration and Therapy II*, Springer, 181-190, 2008.
- 6) T. Ohshiro, R.G. Calderhead: Development of low reactive-level laser therapy and its present status. *J Clin Laser Med Surg*, 9(4): 267-275, 1991.
- 7) M. Kreisler, A.B. Christoffers, H. Al-Haj, B. Willershausen, B. d'Hoedt: Low level 809-nm diode laser-induced *in vitro* stimulation of the proliferation of human gingival fibroblasts.

- Lasers Surg Med., 30(5): 365-369, 2002.
- 8) Y. Ozawa, N. Shimizu, G. Kariya, Y. Abiko: Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone*, 22(4): 347-354, 1998.
 - 9) T. Qadri, L. Miranda, J. Tuner, A. Gustafsson: The short-term effects of low-level lasers as adjunct therapy in the treatment of periodontal inflammation. *J Clin Periodontol*, 32(7): 714-719, 2005.
 - 10) O. Ozelik, M. Cenk Haytac, G. Seydaoglu: Enamel matrix derivative and low-level laser therapy in the treatment of intra-bony defects: a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*, 35(2): 147-156, 2008.
 - 11) O. Ozelik, M. Cenk Haytac, A. Kunin, G. Seydaoglu: Improved wound healing by low-level laser irradiation after gingivectomy operations: a controlled clinical pilot study. *J Clin Periodontol*, 35(3): 250-254, 2008.
 - 12) 安孫子宣光. レーザー照射の生物学的効果の解明と機能ゲノム科学. *日レ医誌*, 25(4): 313-322, 2005.
 - 13) A. Pourzarandian, H. Watanabe, A. Aoki, S. Ichinose, K. Sasaki, H. Nitta, I. Ishikawa: Histological and TEM examination of early stages of bone healing after Er:YAG laser irradiation. *Photomed Laser Surg*, 22: 355-363, 2004.
 - 14) E.D. de Mello, R.M. Pagnoncelli, E. Munin, M.S. Filho, G.P. de Mello, E.A. Arisawa, de Oliveira MG: Comparative histological analysis of bone healing of standardized bone defects performed with the Er:YAG laser and steel burs. *Lasers Med Sci*, 23(3): 253-260, 2008.
 - 15) K. Mizutani, A. Aoki, A.A. Takasaki, A. Kinoshita, C. Hayashi, S. Oda, I. Ishikawa: Periodontal tissue healing following flap surgery using an Er:YAG laser in dogs. *Lasers Surg Med.*, 38(4): 314-324, 2006.
 - 16) A.A. Takasaki, A. Aoki, K. Mizutani, S. Kikuchi, S. Oda, I. Ishikawa: Er:YAG laser therapy for peri-implant infection: a histological study. *Lasers Med Sci*, 22(3): 143-157, 2007.
 - 17) F. Schwarz, S. Jepsen, M. Hertten, M. Sager, D. Rothamel, J. Becker: Influence of different treatment approaches on non-submerged and submerged healing of ligature induced peri-implantitis lesions: an experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*, 33(8): 584-595, 2006.
 - 18) Y. Ando, A. Aoki, H. Watanabe, I. Ishikawa: Bactericidal effect of erbium YAG laser on periodontopathic bacteria. *Lasers Surg Med*, 19(2): 190-200, 1996.
 - 19) F. Akiyama, A. Aoki, M. Miura-Uchiyama, K.M. Sasaki, S. Ichinose, M. Umeda, I. Ishikawa, Y. Izumi: *In vitro* studies of the ablation mechanism of periodontopathic bacteria and decontamination effect on periodontally diseased root surfaces by erbium:yttrium-aluminum-garnet laser. *Lasers Med Sci*, 26: 193-204, 2011.
 - 20) H. Yamaguchi, K. Kobayashi, R. Osada, E. Sakuraba, T. Nomura, T. Arai, J. Nakamura: Effects of irradiation of an erbium:YAG laser on root surfaces. *J Periodontol*, 68(12): 1151-1155, 1997.
 - 21) K.M. Sasaki, A. Aoki, S. Ichinose, T. Yoshino, S. Yamada, I. Ishikawa: Scanning electron microscopy and Fourier transformed infrared spectroscopy analysis of bone removal using Er:YAG and CO₂ lasers. *J Periodontol*, 73(6): 643-652, 2002.
 - 22) I.S. Feist, G. De Micheli, S.R. Carneir, C.P. Eduardo, S. Miyagi, M.M. Marques: Adhesion and growth of cultured human gingival fibroblasts on periodontally involved root surfaces treated by Er:YAG laser. *J Periodontol*, 74(9): 1368-1375, 2003.
 - 23) F. Schwarz, A. Aoki, A. Sculean, T. Georg, W. Scherbaum, J. Becker: *In vivo* effects of an Er:YAG laser, an ultrasonic system and scaling and root planing on the biocompatibility of periodontally diseased root surfaces in cultures of human PDL fibroblasts. *Lasers Surg Med.*, 33(2): 140-147, 2003.
 - 24) M.H. Belal, H. Watanabe, S. Ichinose, I. Ishikawa: Effect of Er:YAG laser combined with rhPDGF-BB on attachment of cultured fibroblasts to periodontally involved root surfaces. *J Periodontol*, 78(7): 1329-1341, 2007.
 - 25) G. Kesler, D.K. Shvero, Y.S. Tov, G. Romanos: Platelet Derived Growth Factor secretion and bone healing after Er: YAG laser bone irradiation. *J Oral Implantol*, 37 (2):195-204, 2011.
 - 26) 横瀬敏志, 中貴弘, 高橋和裕, 堀江武. 炭酸ガスレーザーの細胞生物学的作用と臨床応用 補綴臨床, 41(5): 510-521, 2008.
 - 27) A. Pourzarandian, H. Watanabe, S.M. Ruwanpura, A. Aoki, I. Ishikawa: Effect of low-level Er:YAG laser irradiation on cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontol*, 76(2): 187-193, 2005.
 - 28) V. Aleksic, A. Aoki, K. Iwasaki, A.A. Takasaki, C.Y. Wang, Y. Abiko, I. Ishikawa, Y. Izumi: Low-level Er:YAG laser irradiation enhances osteoblast proliferation through activation of MAPK/ERK. *Lasers Med Sci*, 25(4): 559-569, 2010.
 - 29) A. Pourzarandian, H. Watanabe, S.M. Ruwanpura, A. Aoki, K. Noguchi, I. Ishikawa: Er:YAG laser irradiation increases prostaglandin E production via the induction of cyclooxygenase-2 mRNA in human gingival fibroblasts. *J Periodontal Res*, 40(2): 182-186, 2005.
 - 30) T. Sanchez, J.J. Moreno: Role of EP₁ and EP₄ PGE₂ subtype receptors in serum-induced 3T6 fibroblast cycle progression and proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol*, 282(2): C280-288, 2002.
 - 31) K. Noguchi, K. Iwasaki, M. Shitashige, H. Endo, H. Kondo, I. Ishikawa: Cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E₂ down-regulates intercellular adhesion molecule-1 expression via EP₂/EP₄ receptors in interleukin-1 β -stimulated human gingival fibroblasts. *J Dent Res*, 79(12): 1955-1961, 2000.
 - 32) Y. Izumi, A. Aoki, Y. Yamada, H. Kobayashi, T. Iwata, T. Akizuki, T. Suda, S. Nakamura, N. Wara-aswapati, M. Ueda, I. Ishikawa: Periodontal perspectives from Asia. Current and future periodontal tissue engineering. *Periodontol 2000* 2010, 56: 166-187, 2011.

著者紹介

青木 章 (Akira Aoki)

1989 年, 東京医科歯科大学歯学部 卒業。
1989 年, 同・歯学部歯科保存学第二講座 研修医。1991 年, 同・医員。1996 年, 同・リサーチ・アソシエイト (日本学術振興会研究員), 歯学博士取得。1998 年, 同・助手。2000 年, 同大学院・医歯学総合研究科・生体硬組織再生学講座・歯周病学分野 助手に配置換え。2003-04 年, 文部科学省在外研究員, カリフォルニア大学サンフランシスコ校 客員助教。2007 年, 東京医科歯科大学大学院・歯周病学分野 助教 (現在に至る)。歯学博士, 日本歯周病学会 専門医, 日本レーザー歯学会 認定医・指導医, Academy of Laser Dentistry (ALD, 米国) 認定医 (standard proficiency), 日本レーザー歯学会 評議員, 日本レーザー医学会 評議員, 世界レーザー歯学連合 (WFLD) Asian-Pacific Division Vice Chair, ALD Science & Research Committee Member.

Verica Aleksic

2004 年, Bosnia and Herzegovina, Banja Luka 大学 卒業. 2010 年, 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯周病学分野 修了. 歯学博士取得. 2008-2010 年, Super student, グローバル COE (GCOE: Global Center of Excellence) プログラム - 歯と骨の分子疾患科学の国際教育研究拠点, 東京医科歯科大学. 2010 年, Bosnia and Herzegovina, Banja Luka 大学, Senior assistant of Periodontology and Oral Medicine (現在に至る). Honorary Board of Directors of Serbian Oral Laser Application Society (SOLAS), Certificate of standard proficiency of Academy of Laser Dentistry (ALD), USA.

岩崎 剣吾 (Kengo Iwasaki)

1997 年, 東京医科歯科大学歯学部 卒業. 2001 年, 同・医歯学総合研究科・生体硬組織再生学講座歯周病学分野 修了, 歯学博士取得, 同・歯学部附属病院歯周病科 医員. 2003-05 年, トロント大学 CIHR Group, Matrix in Dynamics ポストドクローラルフェロー. 2005 年, 東京医科歯科大学歯学部附属病院歯周病科 医員. 2009 年, 東京女子医科大学医学部歯科口腔外科 助教. 2010 年, 東京医科歯科大学医歯学総合研究科ナノメディスン (DNP) 講座 助教 (現在に至る). 歯学博士, 日本歯周病学会 歯周病専門医.

渡辺 久 (Hisashi Watanabe)

1977 年, 東京医科歯科大学歯学部 卒業. 1981 年, 同・歯学部大学院 修了, 歯学博士取得, 同・歯学部歯科保存学第 2 講座 助手. 1987 年, 同・講師. 1987 年-88 年, 文部省在外研究員としてロンドン大学留学. 1992 年, 同・助教授. 1995 年, 文部省在外研究員として英国・米国留学. 2000 年, 同・大学院医歯学総合研究科・生体硬組織再生学講座・歯周病学分野 助教授. 2007 年, 同・准教授 (現在に至る). 歯学博士, 第 10 回国際レーザー歯学会金賞 (最優秀賞) 受賞 (2006 年ベルリン), 日本歯周病学会 評議員・専門医・指導医, 日本歯科保存学会 評議員・専門医・指導医, 日本レーザー歯学会 常任理事・会誌編集委員長・認定医・指導医.

安孫子 宜光 (Yoshimitsu Abiko)

1972 年, 日本大学歯学部 卒業. 1977 年, 日本大学歯学博士. 1978-1980 年, 米国アラバマ大学 客員講師. 1992 年, 日本大学 教授 (松戸歯学部, 生化学講座) (現在に至る). 2000 年, 米国ルイジアナ州立大学医学センター 研究教授. 2000 年, 中国武漢大学口腔医学院 客員教授・名誉教授. 2000 年, 中華民国台北医学大学 客員教授. 2003-6 年, 香港大学歯

学部 PBL 教育外部評価員. 2007-2009 年, 日本大学松戸歯学部口腔科学研究所 所長. 国際歯科研究学会 (IADR) 学会誌 Journal of Dental Research 編集委員. 2004-2005 年, IADR Pan Asia Pacific Federation (PAPF) 会長. 2006-2009 年, IADR Regional Board Member (常任理事). 2001 年, 日本レーザー歯学会 理事. 2005 年, 日本歯周病学会 理事. 2006-2012 年, 日本歯科基礎医学会 理事. 2009 年, 日本レーザー医学会 評議員. 2009-2010 年, 国際レーザー歯学会 (WFLD) 常任理事.

石川 烈 (Isao Ishikawa)

1965 年, 東京医科歯科大学歯学部 卒業. 1968-70 年, スイスジュネーブ大学留学. 1971 年, 東京医科歯科大学・歯学部大学院 修了, 歯学博士取得, 同・歯学部歯科保存学第 2 講座 助手. 1973 年, 同・講師. 1974-76 年, 文部省在外研究員としてスイスジュネーブ大学出張. 1977 年, WHO 専門委員としてソビエトモスクワ出張. 1979 年, 文部省在外研究員として米国ニューヨーク大学他, 出張. 1980 年, 同・助教授. 1984 年, 同・教授. 2000 年, 同大学院・医歯学総合研究科・生体硬組織再生学講座・歯周病学分野 教授. 2006 年, 同・退職, 東京医科歯科大学 名誉教授, 東京女子医科大学先端生命医科学研究所 客員教授. 2008 年, 同・招待教授 (現在に至る). 歯学博士, ギリシャアテネ大学 Doctor Honoris Causa (1998 年), 日本歯科保存学会 学会賞 (2005 年), 日本歯周病学会 学会賞 (2006 年), 北京大学口腔医学院客員教授 (2007 年), 日本歯科医学会会長賞 (2008 年). 国際レーザー歯学会 (現世界レーザー歯学連合) 元会長, 日本レーザー歯学会 元理事長, 日本歯周病学会 元理事長, 日本口腔インプラント学会 元副会長, 日本歯科保存学会・口腔病学会・日本歯周病学会・日本レーザー医学会・日本レーザー歯学会 名誉会員. 日本歯周病学会, 日本レーザー歯学会, 日本口腔インプラント学会 認定医・指導医. 日本レーザー医学会 指導歯科医.

和泉 雄一 (Yuichi Izumi)

1979 年, 東京医科歯科大学歯学部 卒業. 1983 年, 同・大学院歯学研究科 修了, 歯学博士取得, 同・歯学部歯科保存学第 2 講座 助手. 1987-89 年, ジュネーブ大学医学部歯学科 講師. 1992 年, 鹿児島大学歯学部歯科保存学講座 (2) 助教授. 1999 年, 同・教授. 2003 年, 同・歯学部附属病院 副病院長, 同・大学院医歯学総合研究科歯周病態制御学分野 教授. 2004 年, 同・医学部・歯学部附属病院病院長補佐. 2007 年, 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生体硬組織再生学講座歯周病学分野 教授. 2008 年, 同・歯学部附属病院 病院長補佐. 歯学博士, 日本歯周病学会 常任理事, 日本歯科保存学会常任理事, 日本レーザー歯学会 評議員, American Academy of Periodontology (AAP, International Member), American Society of Microbiology (ASM, Active Member), Asisan Pacific Society of Periodontology (APSP, Treasurer), 日本歯周病学会 歯周病専門医・指導医, 日本歯科保存学会 保存治療専門医・指導医.